

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-175965

(43)Date of publication of application : 30.06.1998

(51)Int.Cl. C07D261/20
 A61K 31/42
 A61K 31/42
 A61K 31/42
 A61K 31/42
 A61K 31/42
 A61K 31/445
 A61K 31/495
 A61K 31/535

(21)Application number : 08-354204

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO
 LTD

(22)Date of filing : 17.12.1996

(72)Inventor : NAGATA TATSU
 INOUE TADAHIRO
 MURATA SHINJI
 FUJIBAYASHI TATSUYA

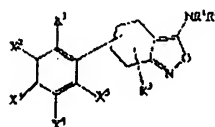
(54) TETRAHYDROBENZISOXAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

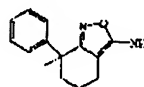
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound effective for inhibiting the activation of a transfer factor STAT 6 and useful as an agent for the treatment or prevention of allergic diseases, parasitic infection, and viral or bacterial infection.

SOLUTION: This compound is a tetrahydrobenzisoxazole derivative of formula I (X1 is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, a halogen, cyano, etc.; X2 is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, a halogen, etc.; X3 is H, an alkyl, a cycloalkyl, an aralkyl, etc.; X4 is H, an alkyl, an aryl, a halogen, etc.; X5 is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, cyano, phenoxy, etc.; R1 is H, an alkyl, an aralkyl, etc.; R2 is H, an alkyl, an aralkyl, etc.; R3 is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, etc.), e.g. the compound of formula II.

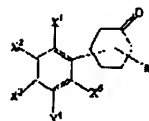
The compound of formula I can be produced by using a compound of formula III as an



I



II



III

intermediate.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-175965

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月30日

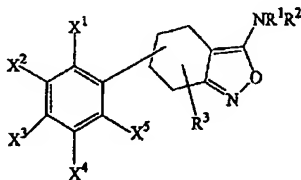
(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	F I	
C 0 7 D 261/20		C 0 7 D 261/20	
A 6 1 K 31/42	ABF	A 6 1 K 31/42	ABF
	ADU		ADU
	ADZ		ADZ
	AED		AED
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 26 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平8-354204	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社
(22) 出願日	平成8年(1996)12月17日		大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
		(72) 発明者	永田 龍 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
		(72) 発明者	井上 忠弘 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
		(72) 発明者	村田 昌志 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住 友製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 中村 敏夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 テトラヒドロベンズイソオキサゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 転写因子スタット6の活性化を阻害する新規な化合物を提供する。

【解決手段】 下記式1



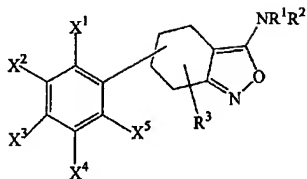
式 1

で表されるテトラヒドロベンズイソオキサゾール誘導体。化合物の具体的一例を示すと、3-アミノ-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾールになる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式1

【化1】



(式中、 X^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 X^2 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 X^3 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 X^4 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 X^5 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 R^1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。 R^2 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。または、 R^1 および R^2 は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、

モルフォリン環を形成してもよい。 R^3 は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。)で表されるテトラヒドロベンズイソキサゾール誘導体。

【請求項2】請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項3】請求項1記載の化合物を有効成分とする転写因子スタット6 (STAT6) の活性化によるアレルギー性疾患の治療剤または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なテトラヒドロベンズイソキサゾール誘導体に関する。詳しくいえば、本発明は転写因子スタット6 (STAT6) の活性化を阻害する新規なテトラヒドロベンズイソキサゾール誘導体に関する。本発明の新規なテトラヒドロベンズイソキサゾール誘導体は、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HIV (Hodgson's-versus-Graft) 病あるいは後天性免疫不全症候群 (AIDS) 等の治療剤または予防剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】従来、アミノイソキサゾール誘導体は、自己免疫疾患治療剤として (EP 2 483 99)、あるいは、脳循環系疾患治療剤として知られている (特開昭63年第188625号)。また、アミノイソキサゾール誘導体は、抗炎症剤、免疫調整剤、鎮痛剤、解熱剤、血管拡張剤、気管支拡張剤、抗リュウマチ剤としても知られている (特開平7年第291972号、特開平7年第215952号、特開平5年第112564号)。

【0003】免疫応答において中心的な役割を担っているヘルパーT細胞 (以下、Thと略す。) と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めてMosmannらが提唱した。彼らはマウスのヘルパーT細胞 (Th) を、産生するサイトカインのパターンによりTh1とTh2の2群に分類した (J. Immunol. (1986) 136: 2348-2357)。このTh1とTh2の分類は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答をTh1側の免疫応答あるいはTh2側の免疫応答と分類することを可能とした。さらに細胞性免疫はTh1タイプサイトカインが、液性免疫はTh2タイプサイトカインが関与することが知られるようになった。

【0004】Th2側の免疫応答としては、Th2から産生されるインターロイキン4 (IL-4)、インターロイキン5 (IL-5)、インターロイキン10 (IL-10)、インターロイキン13 (IL-13) 等のTh2タイプサイトカインによる、B細胞からの抗体産生

(IgEクラスを含む。)などがある。Th2はアレルギー反応に関与する多くのサイトカインを産生することから、アレルギー反応の制御細胞として近年、重要視されている。インターロイキン4はIgE抗体の産生を誘導するとともに肥満細胞の活性化、増殖も誘導する。また、好酸球が血管内皮細胞に接着、組織浸潤する際に機能する重要な分子であるVCAM-1の遺伝子発現も誘導する。さらに、インターロイキン4は、ヘルパーT細胞の前駆細胞であるナイーブT細胞に作用し、Th2への機能的分化を誘導し、分化成熟後のT細胞に対しては増殖因子としても働く。インターロイキン13もインターロイキン4と同様の作用を示す。

【0005】Th2は、IgE抗体や肥満細胞に関与する即時型アレルギー反応のみならず、好酸球に関与する遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であると言える。インターロイキン4は、そのTh2の分化増殖因子として大きな役割を担っているとともに、一方ではTh2から産生され、即時型および遅発型の両アレルギー反応に深く関与する重要なサイトカインである。インターロイキン4が生物活性を示すためには、標的細胞上の特異的レセプターに結合したのち、細胞内に情報が伝達されなくてはならない。近年の分子生物学の発展により、インターロイキン4レセプターからの細胞内情報伝達機構が解明され、主要な細胞内分子群が同定されてきた。中でもとりわけ重要な分子としてスタット6が見出された(Science 265:1701-1706(1994))。

【0006】スタット6はインターロイキン4の情報を細胞内に伝達するとともに、それ自身が転写因子として機能し、遺伝子発現を誘導するユニークな分子である。しかもスタット6はインターロイキン4あるいはインターロイキン13の刺激によってのみ活性化して機能する。インターロイキン4がインターロイキン4レセプターに結合すると、レセプターの細胞内領域のチロシン残基がリン酸化される。するとここに、常時細胞質内に存在するスタット6が特異的に結合できるようになる。レセプターに結合したスタット6は、JAKキナーゼにより、そのチロシン残基がリン酸化される。チロシン残基がリン酸化されたスタット6は、二量体を形成してレセプターから離れ、細胞核の中へ移動し、転写因子として機能する。

【0007】最近では遺伝子工学的手法を用いて、スタット6の欠損マウスが作製され、その生理的役割が調べられている(Nature 380:627-630, 630-633(1996), Immunity 4: 313-319(1996))。これらのマウスでは、インターロイキン4の情報が細胞に伝達できず、その結果アレルギー反応は起こらないことが確認されている。例えば、即時型アレルギー反応のみならず、遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であるTh2の分化が誘導できない。したがってこれらのマウスのT細胞はインターロイキン4および5を産生できない。同様にこ

れらのマウスのB細胞はIgE抗体を産生できない。つまりアレルギー反応の誘導にスタット6が必須であることが直接証明されたのである。さらに重要なのは、感染防御を担うTh1の分化、活性化などは正常で、予想外の異常は何も観察されていないことである。このことは、スタット6活性化阻害剤になら副作用の危険性がないことを示している。

【0008】このような背景から、アレルギー性疾患の病態に関与するインターロイキン4の機能を特異的に抑制するためにスタット6の活性化を阻害する全く新しいタイプの薬剤の開発が期待されている。しかもこのような薬剤は副作用を起こすことなく、アレルギー性疾患における即時型反応ならびに遅発型反応を抑制することが可能となる。

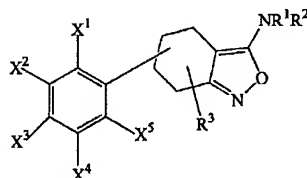
【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、スタット6の活性化を阻害する新しいタイプの化合物の提供にある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、式1

【化2】



(式中、X¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X²は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X³は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。

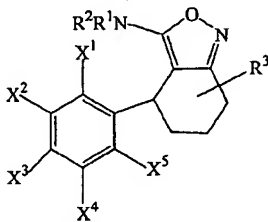
X⁴は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X⁵は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。R¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R¹およびR²は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、モルフォリン環を形成してもよい。R³は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。)で表されるテトラヒドロベンズイソオキサゾール誘導体が転写因子スグット6の活性化を阻害し、その結果、抗アレルギー作用を示すことをいだし本発明を完成させるに至った。具体的には、スグット6の活性化を阻害するテトラヒドロベンズイソオキサゾール誘導体に関する。さらに具体的には、テトラヒドロベンズイソオキサゾール誘導体を有効成分とする、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病、後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤に関する。

【0011】

【発明の実施形態】式1で表される化合物は下記の式2、式3、式4、式5等で表される化合物を含む。

【0012】

【化3】

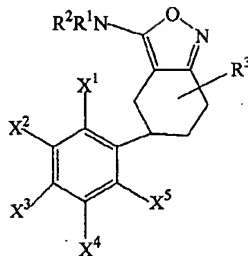


式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²およびR³は

前記と同じ意味を表す。

【0013】

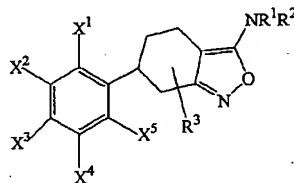
【化4】



式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味を表す。

【0014】

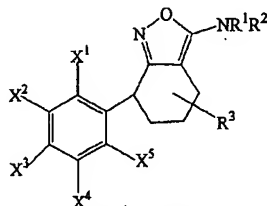
【化5】



式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味を表す。

【0015】

【化6】



式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味を表す。

【0016】本発明における置換基を具体的に以下に説明する。アルキル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1~6個の低級アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0017】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0018】アルコキシ基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘクソキシ等が挙げられる。

【0019】アルカノイル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルカノイル基が挙げられ、具体的には、例えば、フォルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル等が挙げられる。

【0020】アルコキシカルボニル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0021】アルキルアミド基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルキルアミド基が挙げられ、具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド等が挙げられる。

【0022】シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～7個の低級シクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0023】シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～13個の低級シクロアルキルアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

【0024】アリール基としては、例えば、炭素数7～15個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル等が挙げられる。

【0025】アロイル基としては、例えば、炭素数7～11個の基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルカルボニル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル等が挙げられる。

【0026】アリール基としては、例えば、炭素数6～10個の基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0027】アラルキル基、フェノキシ基、アロイル基、およびアリール基の置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なる

複数個あってもよい。

【0028】アルキルアミノ基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

【0029】ジアルキルアミノ基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0030】アルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0031】ジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0032】アルキルスルフォニル基としては、例えば、炭素数6個以下の低級アルキル基で置換されたスルフォニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。

【0033】ベンゼン環はイソオキサゾール環に縮環したシクロアルカン上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

【0034】本発明化合物は塩基性置換基を有するので酸と塩を形成することができる。塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、しゅう酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0035】本発明に具体的に含まれる化合物としては例えば以下の化合物が挙げられる。

3-アミノ-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-4-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-エチルアミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-ジメチルアミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-ジエチルアミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-

3-アミノ-5-(3'-クロロフェニル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(2'-クロロフェニル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(2', 6'-ジクロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-アミノ-5-(4'-フルオロフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサ
ゾール

3-アミノ-5-(3'-フルオロフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサ
ゾール

3-アミノ-5-(2'-フルオロフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサ
ゾール

3-アミノ-5-(4'-フェニルフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-アミノ-5-(2'-ベンゾイルフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

【0040】3-アミノ-5-(2'-フルオロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(4', 2'-ジクロロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(4'-アセチルフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-アミノ-5-(4'-メトキシカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(4'-アセトアミドフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

【0041】 3-アミノ-5-(4'-ジメチルアミノカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(4'-イソブチルフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-アミノ-5-(4'-メチルフェニル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-アミノ-5-(4'-シクロプロピルメチルフェニ

ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-アミノ-5-(2'-シアノフェニル)-4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-5-(2'-トリフルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-アミノ-5-(3'-フェノキシフェニル)-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-アミノ-5-[3'-(4'-トリル)フェニル]
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

【0042】3-メチルアミノ-5-(4'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-(3'-メトキシフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-メトキシフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(3'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール :

3-メチルアミノ-5-(2', 6'-ジクロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(3'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-フェニルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-ベンゾイルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

【0043】3-メチルアミノ-5-(2'-フルオロ
4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4', 2'-ジクロロ-4'-
フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-アセチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-メトキシカルボニル
フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-アセトアミドフェニ
ル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソキサゾール

【0044】3-メチルアミノ-5-(4'-ジメチル
アミノカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-イソブチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-メチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(4'-シクロプロピルメチル
フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-シアノフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-(2'-トリフルオロフェニ
ル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソキサゾール

3-メチルアミノ-5-(3'-フェノキシフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-メチルアミノ-5-[3'-(4'-トリル)フェ
ニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベン
ズイソキサゾール

【0045】3-ジメチルアミノ-5-(4'-メトキ
シフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(3'-メトキシフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ

キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(2'-メトキシフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(3', 4'-ジメトキシフ
ェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(3', 4', 5'-トリメ
トキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-
2, 1-ベンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(3'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(2'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(2', 6'-ジクロロフェ
ニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベン
ズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(3'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(2'-フルオロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-フェニルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(2'-ベンゾイルフェニ
ル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソキサゾール

【0046】3-ジメチルアミノ-5-(2'-フルオ
ロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4', 2'-ジクロロ-
4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-アセチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-メトキシカルボニル
フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソキサゾール

3-ジメチルアミノ-5-(4'-アセトアミドフェニ

5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- (2'-フルオロフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- (4'-フェニルフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- (2'-ベンゾイルフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
【0058】 3-アミノ-6- (2'-フルオロ-4'-
フェニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-6- (4', 2'-ジクロロ-4'-フェ
ニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2,
1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-6- (4'-アセチルフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- (4'-メトキシカルボニルフェニ
ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール
3-アミノ-6- (4'-アセトアミドフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
【0059】 3-アミノ-6- (4'-ジメチルアミノ
カルボニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-アミノ-6- (4'-イソブチルフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- (4'-メチルフェニル) -4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾ
ール
3-アミノ-6- (4'-シクロプロピルメチルフェニ
ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール
3-アミノ-6- (2'-シアノフェニル) -4, 5,
6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾ
ール
3-アミノ-6- (2'-トリフルオロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-アミノ-6- (3'-フェノキシフェニル) -4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール
3-アミノ-6- [3'- (4'-トリル) フェニル]
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

【0060】 3-メチルアミノ-6- (4'-メトキシ
フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (3'-メトキシフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (2'-メトキシフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (3', 4'-ジメトキシフェ
ニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベン
ズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (3', 4', 5'-トリメト
キシフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2,
1-ベンズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (4'-クロロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (3'-クロロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (2'-クロロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (2', 6'-ジクロロフェニ
ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (4'-フルオロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (3'-フルオロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (2'-フルオロフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (4'-フェニルフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
3-メチルアミノ-6- (2'-ベンゾイルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール
【0061】 3-メチルアミノ-6- (2'-フルオロ
-4'-フェニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (4', 2'-ジクロロ-4'-
フェニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒド
ロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
3-メチルアミノ-6- (4'-アセチルフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ

3-メチルアミノ-6-(4'-メトキシカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

3-メチルアミノ-6-(4'-アセトアミドフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

【0062】3-メチルアミノ-6-(4'-ジメチル
アミノカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-6-(4'-イソブチルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-メチルアミノ-6-(4'-メチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-6-(4'-シクロプロピルメチル
フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-6-(2'-シアノフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-メチルアミノ-6-(2'-トリフルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-6-(3'-フェノキシフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-メチルアミノ-6-[3'-(4'-トリル)フェニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

【0063】3-ジメチルアミノ-6-(4'-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3'-メトキシフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2'-メトキシフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3'-クロロフェニル)-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2'-クロロフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2', 6'-ジクロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-フェニルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2'-ベンゾイルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

【0064】3-ジメチルアミノ-6-(2'-フルオロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4', 2'-ジクロロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-アセチルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-メトキシカルボニル
フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンゾイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-アセトアミドフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

【0065】3-ジメチルアミノ-6-(4'-ジメチルアミノカルボニルフエニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-イソブチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンソイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-メチルフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオ
キサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(4'-シクロプロピルメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-

3-ジメチルアミノ-6-(2'-シアノフェニル)-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(2'-トリフルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-(3'-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-6-[3'-(4'-トリル)フェニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

[0066] 3-アミノ-7-(4'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3'-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2'-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2', 6'-ジクロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3'-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2'-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ

ゾール

3-アミノ-7-(2'-ベンゾイルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

[0067] 3-アミノ-7-(2'-フルオロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4', 2'-ジクロロ-4'-フェニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-アセチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-メトキシカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-アセトアミドフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

[0068] 3-アミノ-7-(4'-ジメチルアミノカルボニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-イソブチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-シクロプロピルメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2'-シアノフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(2'-トリフルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(3'-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-[3'-(4'-トリル)フェニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

[0069] 3-メチルアミノ-7-(4'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-7-(3'-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-7-(2'-メトキシフェニル)-

3-メチルアミノ-7-(4'-アセトアミドフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7-(2', 6'-ジクロロフェ

ズインオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (3'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (2'-フルオロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-フェニルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (2'-ベンゾイルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

【0073】 3-ジメチルアミノ-7- (2'-フルオ
ロ-4'-フェニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4', 2'-ジクロロ
4'-フェニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-アセチルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-メトキシカルボニル
フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-アセトアミドフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

【0074】 3-ジメチルアミノ-7- (4'-ジメチ
ルアミノカルボニルフェニル) -4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-イソブチルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-メチルフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (4'-シクロプロピルメチ
ルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
ベンズイソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (2'-シアノフェニル) -
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (2'-ベンゾイルフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (2'-トリフルオロフェニル)

-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- (3'-フェノキシフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-ジメチルアミノ-7- [3' - (4'-トリル) フェ
ニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソオキサゾール

【0075】 3-アミノ-6-メチル-6-フェニル-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソ
オキサゾール

3-アミノ-5-メチル-6-フェニル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-4-メチル-6-フェニル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-メチル-6-フェニル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-6-メチル-6- (4'-クロロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-アミノ-5-メチル-6- (3'-クロロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-アミノ-4-メチル-6- (2'-クロロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-アミノ-7-メチル-6- (4'-クロロフェニル)
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

【0076】 3-メチルアミノ-6-メチル-6-フェ
ニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズ
イソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-メチル-6-フェニル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-メチルアミノ-4-メチル-6-フェニル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-メチルアミノ-7-メチル-6-フェニル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサ
ゾール

3-メチルアミノ-6-メチル-6- (4'-クロロフェ
ニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-5-メチル-6- (3'-クロロフェ
ニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソオキサゾール

3-メチルアミノ-4-メチル-6- (2'-クロロフェ
ニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベ
ンズイソオキサゾール

3-ピロリジニル-7-ベンジル-5-(4'-メトキ

シフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-
-ベンズイソオキサゾール

3-ピロリジニル-6-(2-フェニルエチル)-5-
(4'-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

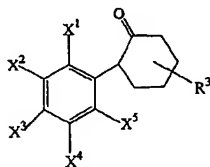
3-ピロリジニル-7-シクロヘキシル-5-(4'-
メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-
2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-ピロリジニル-7-(4'-クロロフェニル)-
5-(4'-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テテ
ラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

3-アミノ-7-(4'-クロロフェニル)-5-
(4'-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール

【0082】本発明の化合物は以下の方法で合成する
ことができる。

【化7】

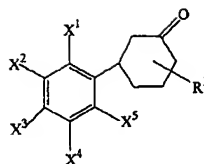


式6

式中、 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , および R^3 は前記と同
じ意味を表す。式6で表される中間体は、文献記載の方
法（例えば、H. O. House, et al., J. Org. Chem., 4
3, 700 (1978))を用いて合成することができる。

【0083】

【化8】

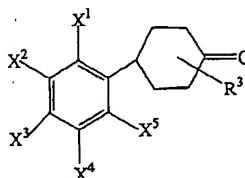


式7

式中、 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , および R^3 は前記と同
じ意味を表す。式7で表される中間体は、文献記載の方
法（例えば、S. Cacchi and A. Arcadi J. Org. Che
m., 48, 4236 (1983))を用いて合成することができる。

【0084】

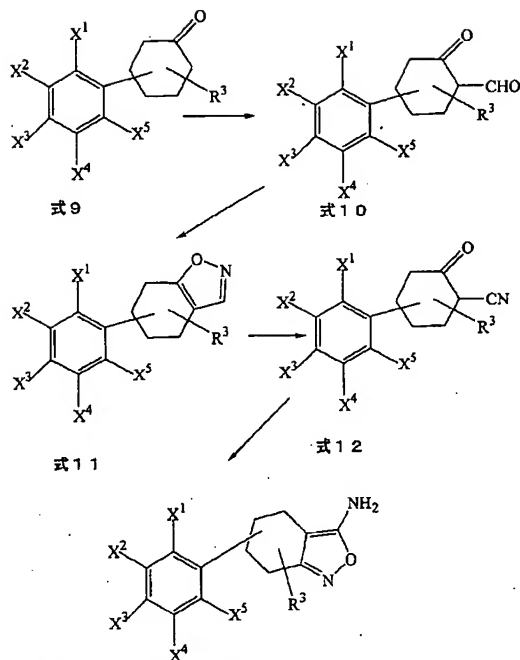
【化9】



式中、 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , および R^3 は前記と同
じ意味を表す。式8で表される中間体は、文献記載の方
法（例えば、E. C. Horning, et al., J. Am. Chem. S
oc., 74, 773 (1952))を用いて合成することができる。

【0085】本発明に含まれる式13で表される化合物
は以下の式に従って合成することができる。

【化10】



(式中、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、およびR³は前記と同じ意味を表す。)

【0086】式6、7、8で表される中間体を含む式9で表される中間体を塩基の存在下、不活性溶媒中、ギ酸エチルエステルと反応させ、式10で表される化合物を得る。塩基としては例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、*t*-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシ等のアルカリ金属アルコキシド類等が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す。）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルフォルムアミド（以下、DMFと略す。）等の非プロトン性溶媒、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

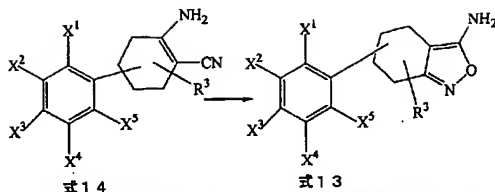
【0087】式10で表される化合物を塩基の存在下、酢酸中、ヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、式11で表される化合物を得る。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0088】式11で表される化合物を適当な溶媒中、塩基と反応させ、式12で表される化合物を得る。塩基と溶媒の組み合わせとしては例えば、メタノール中-ナトリウムメトキシド、エタノール中-ナトリウムエトキシド、*t*-ブチルアルコール中-*t*-ブトキシカリウム等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0089】式12で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、ヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、本発明に含まれる式13で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としてはTHF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF等の非プロトン性溶媒、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0090】本発明に含まれる式13で表される化合物は以下の式に従っても合成することができる。

【化11】



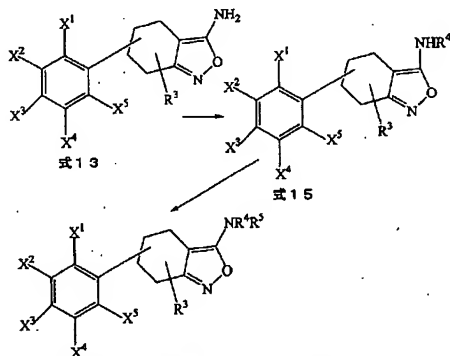
(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および R^3 は前記と同じ意味を表す。)

式14で表される中間体は文献記載の方法(例えば、S. S. Kuip, et al, J. Org. Chem., 40, 453 (1975))を用いて合成することができる。式14で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、ヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、本発明に含まれる式13で表される化合物を得る。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミ

ン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としてはTHF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF等の非プロトン性溶媒、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0091】本発明に含まれる式15、式16で表される化合物は以下の式に従って合成することができる。

【化12】



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および R^3 は前記と同じ意味を表す。 R^4 はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。 R^5 はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。

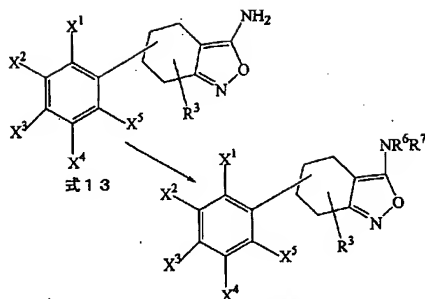
【0092】式13で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中 R^4Y と反応させ本発明に含まれる式15で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。 Y は脱離基を表

し、例えば、ブロム、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基等の置換スルフォニルオキシ基等が挙げられる。

【0093】式15で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、 R^5Y と反応させ、本発明に含まれる式16で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。 Y は前記と同じ意味を表す。

【0094】

【化13】



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および R^3 は前記と同じ意味を表す。 R^6 および R^7 は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、モルフォリン環を形成する。本発明に含まれる式17で表される化合物は、以下の方法で合成することができる。式13で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、それぞれ、 $Y-(CH_2)_4-Y$ 、 $Y-(CH_2)_6-Y$ 、 $Y-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-Y$ と反応させ、対応する本発明に含まれる式17で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ここで、 Y は前記と同じ意味を表す。

【0095】式1で表される本発明に含まれる化合物またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0096】また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

【0097】本発明に含まれる化合物は不斉炭素を有し光学異性体が存在する。本発明化合物には光学異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、発明化合物の光学分割が挙げられる。

【0098】光学分割法としては例えば式1に含まれる化合物を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール

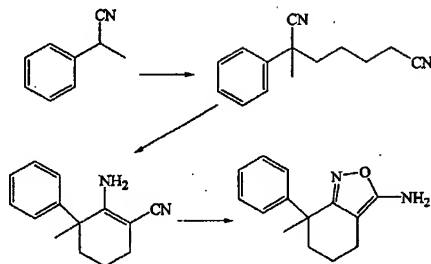
式17

ル、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させる。

【0099】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸の使用量は、基質に対し約0.5〜約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることができる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

【0100】本発明のテトラヒドロベンゾイソオキサゾール誘導体は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の形で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常は担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1〜約1000mgの範囲、好ましくは約

10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。



3-アミノ-7-メチル-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール (化合物1) の合成

1) 6-シアノ-6-フェニルペンタンニトリルの合成
60%NaH (0.1456g, 3.64mmol) の THF (5ml) 懸濁液に、メチルフェニルアセトニトリル (0.3948g, 3.01mmol) を加え、1時間攪拌した後、5-ブロモペンタンニトリル (0.5148g, 3.18mmol) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を5%KHSO₄水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層をMgSO₄にて乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1～3/1) で精製することにより、標題化合物 (0.5546g, 87%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.46～7.29 (m, 5H), 2.30 (t, 1H, J = 7.26 Hz), 1.99～1.92 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70～1.54 (m, 3H), 1.43～1.35 (m, 1H)

【0102】2) 1-アミノ-2-シアノ-6-メチル-6-フェニル-1-シクロヘキセンの合成

6-シアノ-6-フェニルペンタンニトリル (0.4234g, 1.99mmol) の THF (5ml) 溶液に、60%NaH (0.0967g, 2.42mmol) を加え0.5時間攪拌した後、2.5時間還流した。一晩室温で放置した後、反応液を5%KHSO₄水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層をMgS

【0101】

【実施例】

実施例1

【化14】

化合物1

O₄にて乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣を溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより、標題化合物 (0.4202g, 99%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.38～7.21 (m, 5H), 4.1 (br, 2H), 2.2～2.4 (m, 2H), 1.9～1.4 (m, 4H), 1.62 (s, 3H)

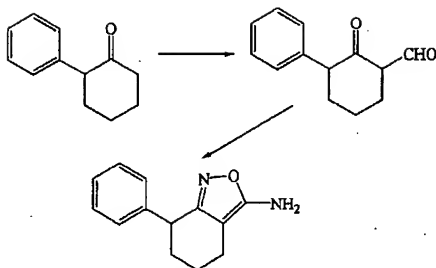
【0103】3) 3-アミノ-7-メチル-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾールの合成

1-アミノ-2-シアノ-6-メチル-6-フェニル-1-シクロヘキセン (0.0318g, 0.150mmol) のエタノール (2ml) 溶液にピリジン (0.5ml)、HONH₂·HCl (0.0235g, 0.338mmol) を加え、70℃で18時間攪拌した。反応液を5%KHSO₄水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層をMgSO₄にて乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、標題化合物 (0.0226g, 66%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.28～7.14 (m, 5H), 4.25 (br, 2H), 2.30～2.16 (m, 4H), 1.8～1.3 (m, 2H), 1.69 (s, 3H)

【0104】実施例2

【化15】



3-アミノ-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール (化合物2) の合成

1) 2-フェニル-6-ホルミルシクロヘキサノールの合成

2-フェニルシクロヘキサノン (0.8725 g, 5.01 mmol), 酢酸エチルエステル (1.1825 g, 15.96 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を氷冷し、28% NaOMe/メタノール溶液 (1.1520 g, 5.97 mmol) を加え、1時間攪拌した後、室温で6時間攪拌した。反応液を5% KHSO_4 水溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を MgSO_4 にて乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製することにより、標題化合物 (0.4186 g, 41%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H, $J = 2.64$ Hz), 7.37~7.15 (m, 5H), 3.86 (t, 1H, $J = 7.10$ Hz), 2.51~2.41 (m, 2H), 2.16~2.04 (m, 1H), 1.9~1.5 (m, 4H)

【0105】2) 7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンズイソオキサゾールの合成

2-フェニル-6-ホルミルシクロヘキサノン (0.3156 g, 1.56 mmol) の酢酸 (2 ml) 溶液に $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.1578 g, 2.27 mmol) を加え、110℃で2.5時間攪拌した。反応溶液を減圧蒸留により濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製することにより、標題化合物 (0.1992 g, 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.35~7.2

0 (m, 3H), 7.08 (dd, 2H, $J = 1.7$ and 2.0 Hz), 4.15 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 2.59~2.52 (m, 2H), 2.30~2.18 (m, 1H), 1.98~1.81 (m, 2H), 1.80~1.68 (m, 1H) 【0106】3) 6-シアノ-2-フェニルシクロヘキサノールの合成

金属ナトリウム (0.0148 g, 0.644 mmol) をエタノール (1 ml) に加え攪拌し、完全に金属ナトリウムが見えなくなったのを確認した後、7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンズイソオキサゾール (0.0995 g, 0.499 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液を加え、加熱還流下3時間攪拌した。反応溶液を5% KHSO_4 水溶液に加え酢酸エチルで3回抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1-2/1) で精製することにより、標題化合物 (0.0813 g, 82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.41~7.09 (m, 5H), 3.72~3.56 (m, 2H), 2.66~2.56 (m, 1H), 2.38~2.24 (m, 1H), 2.22~1.84 (m, 4H)

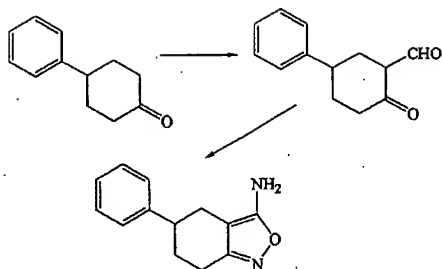
【0107】4) 3-アミノ-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾールの合成

6-シアノ-2-フェニルシクロヘキサノール (0.0813 g, 0.408 mmol) を用いて、実施例1-(3) と同様の反応を行い、標題化合物 (0.0444 g, 51%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.53~7.17 (m, 5H), 4.26 (br, 2H), 4.00 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.6$ Hz), 2.37~2.32 (m, 2H), 2.17~2.05 (m, 1H), 1.94~1.76 (m, 2H), 1.73~1.60 (m, 1H)

【0108】実施例3

【化16】



3-アミノ-5-フェニル-4, 5, 6, 7-化合物3
 ドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール (化合物3) の
 合成

1) 4-フェニル-6-フォルミルシクロヘキサノンの
 合成

4-フェニルシクロヘキサノン (0.3559 g, 2.04 mmol)、ギ酸エチルエステル (0.4439 g, 5.99 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を氷
 冷し、28% NaOMe/メタノール溶液 (0.475
 8 g, 2.47 mmol) を加え、1時間攪拌した後、
 室温で6時間攪拌した。反応液を5% KHSO₄水溶液
 に加え酢酸エチルで3回抽出し、有機層をMgSO₄に
 て乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を留去し、粗標題化合物
 を得た。これは精製することなしに次の反応に用いた。

【0109】2) 5-フェニル-4, 5, 6, 7-テ
 ラヒドロベンズイソオキサゾールの合成の合成

上の反応で得た粗4-フェニル-6-フォルミルシクロ
 ヘキサノンの酢酸 (2 ml) の溶液にHONH₂・HC
 l (0.2164 g, 3.114 mmol) を加え、1
 10℃で4.5時間攪拌した。反応液を減圧蒸留により
 濃縮した後、残渣に水に加え、酢酸エチルで3回抽出
 し、有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒
 を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキ
 サン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、
 標題化合物 (0.2205 g, 4-フェニルシクロヘキ
 サノンから5.4%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.40~7.2
 1 (m, 5H), 3.03~2.73 (m, 4H), 2.67~2.52 (m, 1H),
 2.25~2.12 (m, 1H), 2.10~1.94 (m, 1H).

【0110】3) 2-シアノ-4-フェニルシクロヘキ
 サノンの合成

金属ナトリウム (0.0322 g, 1.401 mmol)
 1) をエタノール (1 ml) に加え攪拌し、完全に金属
 ナトリウムが見えなくなったのを確認した後、5-フェ
 ニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイソオキサ
 ザゾール (0.2205 g, 1.11 mmol) のエタ
 ノール (4 ml) 溶液を加え、加熱還流下2時間攪拌し
 た。反応溶液を5% KHSO₄水溶液に加え酢酸エチル

で3回抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、
 ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラ
 フィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精製
 することにより、標題化合物 (0.151 g, 7.6%)
 を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.38~7.19 (m, 5H), 4.1
 2 (dd, 1H, J = 13.4, 7.3 Hz), 3.11 (tt, 1H, J = 1
 3.4, 3.5 Hz), 2.74~2.51 (m, 3H), 2.36~2.23 (m, 1
 H), 2.27 (q, 1H, J = 13.4 Hz), 2.01 (qd, 1H, J = 1
 3.4, 4.6 Hz)

【0111】4) 3-アミノ-7-フェニル-4, 5,
 6, 7-テトラヒドロ-2, 1-ベンズイソオキサゾール
 の合成

2-シアノ-4-フェニルシクロヘキサノン (0.07
 58 g, 0.380 mmol) を用いて、実施例1-
 (3) と同様の反応を行い、標題化合物 (0.0412
 g, 5.1%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.41~7.20 (m, 5H), 4.2
 1 (br, 2H), 2.93~2.83 (m, 2H), 2.74~2.56 (m, 2H),
 2.36 (dd, 1H, J = 14.8, 11.4 Hz), 2.16~2.08 (m,
 1H), 1.90 (qd, 1H, J = 11.4, 5.3 Hz)

【0112】実施例4 (スタット6活性化の阻害作用)

1) 細胞

マウス マクロファージ細胞株RAW264.7を理化学研究所
 (つくば) より入手して使用した。

2) 培地

RPMI 1640培地「ダイゴ」(日本製薬(東京))に56
 ℃、30分にて非働化した牛胎児血清 (Fetal Bovine
 Serum, Defined, Code No. A-1111-L, HyClone Lab.,
 Logan, Utah) を10%、2-メルカプトエタノール
 (Sigma, St. Louis, MO, Code No. M-6250) を50
 μMとなるように添加して使用した。

【0113】3) パッファー

あらかじめ1 M Tris (トリス (ヒドロキシメチル) アミ
 ノメタン)・HCl [pH7.4], 1 M Tris・HCl [pH7.9], 1
 M KCl, 5 M NaCl, 0.5 M EDTA (エチレンジアミンテトラ
 酢酸) [pH8.0], 0.2 M EGTA (エチレンジアミン
 (β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N' -

テトラ酢酸)、1M DTT (ジチオスレイトール)、100 mM PMSF (フッ化フェニルメチルスルホニル)、100 mM Na_3VO_4 、1M HEPES (2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジニル)エタンスルホン酸) [pH7.9]、50% glycerol 溶液を準備した。Tris-buffered saline (TBS と以下略す) は 25 mM Tris·HCl [pH7.4]、5 mM KCl、130 mM NaCl となるように調製した。Buffer A は、10 mM Tris·HCl [pH7.9]、10 mM KCl、0.1 mM EDTA [pH8.0]、0.1 mM EGTA、1 mM DTT、1 mM PMSF、1 mM Na_3VO_4 となるように調製した。Buffer C は、20 mM Tris·HCl [pH7.9]、400 mM KCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1 mM DTT、1 mM PMSF、1 mM Na_3VO_4 となるように調製した。TE は、10 mM Tris·HCl [pH7.9]、1 mM EDTA [pH8.0] となるように調製した。4×binding buffer は、8 mM HEPES [pH7.9]、200 mM NaCl、40 mM KCl、40 mM Tris·HCl [pH7.4]、20 mM DTT、6 mM EDTA、60% glycerol、4 mg/ml BSA、2 mM PMSF となるように調製した。

【0114】4) 核抽出物の調製

1 ml の培地に 5×10^6 cells で浮遊させた細胞を 1.5 ml の エッペンドルフチューブに入れ、被検化合物を添加した。あらかじめ 37℃ に加温した water bath 中で 3 時間静置した。次に、IL-4 (Pharmingen, 10^6 U/ml) を 5 μ l 加え (最終濃度 50 U/ml)、引き続き 37℃ の water bath 中で 30 分間静置し、細胞を刺激した。刺激後、素早く氷中に移した。以後 4℃ あるいは氷中で操作した。冷却した細胞は、微量遠心機を用いて 3,000 回転で 30 秒間遠心し、ペレットとして回収した。上清をアスピレーターで除去し、1 ml の TBS (Tris-buffered saline) を加え、細胞を浮遊させた。再び微量遠心機を用いて 3,000 回転で 30 秒間遠心し、細胞をペレットとし、上清をアスピレーターで除いた。1 ml の TBS を加え、細胞を浮遊させ、微量遠心機を用いて 3,000 回転で 30 秒間遠心し、細胞をペレットとし、上清をアスピレーターで除いた。1 ml の Buffer A を加え細胞を懸濁し、氷中に 15 分間静置した。10% NP-40 (PIERCE) を 25 μ l 加え 10 秒間激しく攪拌し、微量遠心機を用いて 6,000 回転で 1 分間遠心し、核ペレットを回収した。上清を除き、10 μ l の Buffer C を加え、激しく攪拌し、氷中に 15 分間静置した。微量遠心機を用いて 14,000 回転で 5 分間遠心し、上清を核抽出物として回収した。一部を De Protein Assay Kit (Bio-Rad, 500-0116) を使用してタンパク量を測定した。残りは、急冷凍結し、-80℃ で凍結保存した。

【0115】5) スタット 6 特異的二本鎖オリゴヌクレ

オチドプローブの調製。

U. Schindler ら (Immunity, Vol. 2, 689-697, 1995) が見出した、活性化したスタット 6 が特異的に結合するオリゴヌクレオチド配列を参考に、オリゴヌクレオチド (配列 1: 5'-TGTAAATTCGTGTAATTATG-3'、配列 2: 5'-GGGCATAATTCACAGCAATTAACA-3') を合成した。合成オリゴヌクレオチドを各々 1 μ g/ml となるように TE に溶解し、50 μ l ずつ混ぜ、95℃ で 5 分間加熱後、徐々に室温まで冷却し二本鎖オリゴヌクレオチド溶液を調製した。TE で 100 倍に希釈後、1 μ l を Rediviv Priming Kit (アマシャム株式会社, RPN1633) を使用して [α - 32 P]dCTP (アマシャム株式会社, AA0005) を取り込ませた。反応終了後、ProbeQuant (登録商標) G-50 Micro Columns (Pharmacia Biotech) を使用して未取り込みの [α - 32 P]dCTP を除いた。一部を用いてチェレンコフ光をトリイカーブ液体シンチレーションアナライザー (バックカード) で測定した。

【0116】6) ゲル移動度シフト法

エッペンドルフチューブに核抽出物 (2 μ l)、poly dId C (Pharmacia Biotech, 27-7880-02) を 1 μ g、 H_2O 、4×binding buffer (最終濃度 1×) となるように調製し、氷中で 15 分間静置した。標識二本鎖オリゴヌクレオチド (50,000 cpm) を加え、室温で 15 分間静置した。反応液全量を、4% polyacrylamide gel (Bio-Rad, 161-0146)、0.5×TBE (トリス-ボウ酸-EDTA 緩衝液) (Bio-Rad)、25 mA 定電流下で約 1 時間電気泳動した。泳動後、ゲルを濾紙上で乾燥させ、Imaging Plate (富士フイルム) に 10 分から 30 分間露光させた。露光した Imaging Plate を BAS-2000 (富士フイルム) で読み取り、活性化したスタット 6 が結合したバンドの放射強度を測定した。パイオイメージングアナライザー (富士フイルム; BAS-2000) のスキャナーを用い、感度 10,000、ラチチュード 4、解像度 200 μ 画素、グラデーション 256 の条件でイメージングプレートを読み込み、デジタル画像化した。読みとった画像データを BAS システム (蛋白質 核酸 酵素 Vol. 39 (11)、1877 (1994)) のコンピューター画面に表示し、活性化スタット 6 のバンドを領域ツールで選択し、選択した領域の放射線量 (PSL 値: 輝光強度値 photo-stimulated luminescence value) を解析した。得られた PSL 値をもとに、薬剤処理による抑制率を計算した。結果を表 1 および表 2 に示す。

【0117】

【表 1】

薬剤	刺激	放射強度 (PSL/mm ²)	阻害率
なし	なし	1.787	BackGround
なし	IL-4	34.08	0% (control)
化合物 1 (40 μ M)	IL-4	30.86	10.0%

【表 2】

【0118】

表 2			
薬剤	刺激	放射強度(PSL/mm ²)	阻害率
なし	なし	5.454	BackGround
なし	IL-4	83.77	0% (control)
化合物 1 (80 μ M)	IL-4	41.86	54.5%

【配列表】

【0119】配列番号：1

配列の長さ：20

配列の型：核酸

配列

TGTAATTCGT GTGAATTATG

20

【0120】配列番号：2

配列の長さ：24

配列の型：核酸

配列

GGGGCATAAT TCACAOGAAT TACA

24

鎖の数：一本鎖
トポロジー：直鎖
配列の種類：合成DNA

鎖の数：一本鎖
トポロジー：直鎖
配列の種類：合成DNA

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A 6 1 K

31/42

AG Z

A 6 1 K

31/42

AG Z

31/445

AD Y

31/445

AD Y

31/495

AB B

31/495

AB B

31/535

AE A

31/535

AE A

(72) 発明者 藤林 達也

大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住

友製薬株式会社内